

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 81

LA SPLENOMEGALIE NEUTROPENIQUE

(à l'occasion de deux cas récents)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

Le Vendredi 23 Décembre 1949

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre BATARD

Né le 5 Septembre 1923 à

TOULON (Var)

ELÈVE DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. PIERI, Président	{	Assesseurs
		OLMER		
		BRAHIC		
		BERNARD		



IMPRIMERIE SAINT-VICTOR
18, Rue Neuve Sainte-Catherine
MARSEILLE

LA SPLENOMEGALIE NEUTROPENIQUE

(à l'occasion de deux cas récents)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

Le Vendredi 23 Décembre 1949

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre BATARD

Né le 5 Septembre 1923 à

TOULON (Var)

ELÈVE DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PROFESSEUR PIERI, Président



IMPRIMERIE SAINT-VICTOR
18, Rue Neuve Sainte-Catherine
MARSEILLE



LA SPLENOMEGALIE NEUTROPENIQUE

(à l'occasion de deux cas récents)

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL

Assesseur : J. MORIN

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires : MM. GAUJOUX, AUBARET, AUDIBERT,
JOYEUX, OLMER, ROCHE, GABRIEL

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{lle} PERRIN

Professeurs :

Anatomie	N...
Anatomie Pathologique et Cancérologie	CORNIL
Bactériologie et Pathologie Générale	POURSINES
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie Expérimentale	DE VERNEJOUL
Clinique Exotique	HECKENROTH
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	J. OLMER
Clinique des Maladies de Voies Digestives et de la Nutrition	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Obstétricale et Gynécologique	VAYSSIERE
Clinique Ophtalmologique	JAYNE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique et Maxillo-Faciale	BREMOND
Clinique Urologique	CHAUVIN
Clinique Naturelle	BALANSARD
Histologie	ROMIEU
Hygiène Générale et Coloniale	VIOLE
Médecine Légale	MOSINGER
Parasitologie	SAUTET

Professeurs :

<i>Pathologie Chirurgicale</i>	CARCASSONNE
<i>Pharmacodynamie et Matière Médicale</i>	F. MERCIER
<i>Pharmacie Chimique et Toxicologie</i>	VIGNOLI
<i>Pharmacie Galénique</i>	DELPHAUT
<i>Physiologie</i>	MORIN
<i>Physique</i>	DUBOULOZ
<i>Stomatologie</i>	BELTRAMI
<i>Professeur sans chaire</i>	ARNOUX
<i>Professeur sans chaire</i>	PIERI
<i>Clinique de la Tuberculose</i>	BERTHIER
<i>Clinique Dermatologique</i>	CHARPY

Agrégé libre :

M. FIGARELLA

Agrégés en exercice :

MM. AUDIER	MM. JOUVE
BRAHIC	LAMY
CHOSSON	LENA
DOR	OLLIVIER
IMBERT	OURGAUD
PAILLAS	PICARD
RECORDIER	RANQUE
GRISOLI	VAGUE
HENRY	

Chargés des fonctions d'agrégés :

<i>Chimie Biologique</i>	DUMAZERT
<i>Histoire Naturelle</i>	PELLISSIER
<i>Physiologie</i>	DONNET
<i>Physique Biologique</i>	ROUX
<i>Hygiène et Clinique de la première enfance</i>	BERNARD

A LA MEMOIRE VENEREE DE MA MERE

En témoignage de ma profonde tendresse et de ma reconnaissance pour tout l'amour dont elle a entouré mon enfance. Du haut du ciel, elle n'a cessé de veiller sur moi, je lui garde en mon cœur ma plus grande affection.

A LA MEMOIRE VENEREE DE MON PERE

Dont je conserve en mon cœur, à l'égal de ma chère maman, un pieux souvenir. Je lui dédie ce modeste travail, bien faible hommage de tous les sacrifices qu'il a fait pour moi.

Qu'il veuille bien, du haut du ciel, protéger mes premiers pas dans la vie.

A MES GRANDS-MERES

Dont le dévouement inlassable et l'affection de tous les instants ont remplacé pour moi la présence de deux êtres qui m'étaient plus chers que tout au monde.

Qu'elles reçoivent ici le témoignage de ma reconnaissance infinie et de mon profond attachement.

A MA COUSINE ELISE

A MON COUSIN LUCIEN

En témoignage de ma grande affection.

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

Au Président du Jury de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERI
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Qui a eu la bonté de nous donner son appui constant et précieux pour la réalisation de ce travail. C'est dans son service que nous avons recueilli les observations nécessaires.

Son indulgence et sa patience nous ont été d'un grand réconfort.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre reconnaissance infinie.

A mon Jury de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR OLMER

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Qui nous a fait profiter de son bel enseignement et qui nous a toujours réservé le meilleur accueil dans son service.

Il nous a appris à réunir la science à la pitié.

Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRAHIC

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Dont nous connaissons la science et la bonté.

Toute notre reconnaissance et notre admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNARD

Nous sommes très sensible au grand honneur qu'il nous fait en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.

Sa science et son dévouement n'ont d'égale que sa modestie.

Qu'il veuille bien recevoir l'assurance de notre admiration.

AU MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL MASSEGUIN

Notre chef lors de la campagne de la Libération. Il est pour nous le Chef au meilleur sens du mot. Qu'il veuille bien recevoir l'assurance de notre admiration et de notre reconnaissance.

A NOS MAÎTRES DES FACULTÉS
DE MARSEILLE ET DE LYON

A NOS MAÎTRES DES HOPITAUX
CIVILS ET MILITAIRES

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE
DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

LA SPLENOMEGALIE NEUTROPENIQUE

P L A N

I - HISTORIQUE

- Les travaux américains.
- Les travaux français.

II - LES OBSERVATIONS

III - ETUDE CLINIQUE

- 1° Les signes cliniques.
- 2° Les signes hématologiques.
 - a) l'hémogramme
 - b) le myélogramme
 - c) le splénogramme
- 3° L'évolution.

IV - L'ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

- 1° Constatations faites en Amérique.
- 2° Constatations faites à Paris.
- 3° Constatations faites à Marseille.
- 4° Conclusions.

V - ETIOLOGIE

VI - PHYSIO-PATOLOGIE

- 1° Notions de mécanisme physio-pathologique.
- 2° Théorie du rôle lytique de la rate.
- 3° Théorie du rôle inhibiteur de la rate.
- 4° Conclusions.

VII - DIAGNOSTIC

VIII - TRAITEMENT

- 1° La splénectomie.
- 2° La radiothérapie.
- 3° Conclusions.

IX - CONCLUSIONS.

HISTORIQUE

Dè récents travaux américains et français ont permis au cours de ces dernières années, d'isoler du cadre de l'agranulocytose et des agranulocytoses secondaires un syndrome particulier, caractérisé par une grosse rate chronique, accompagnée de neutropénie, et évoluant par poussées ; syndrome dont les observations sont d'ailleurs très rares aussi bien en France qu'en Amérique. Aux Etats-Unis, c'est en 1939 que Wiseman et Doan ont publié trois cas de ce genre sous la dénomination de « Neutropénies spléniques primitives », cas tous trois guéris par splénectomie. Ces auteurs devaient d'ailleurs observer un quatrième cas en 1942. Carl Moore et Olga Bierbaum, dans cette même année 1935, ont pu observer un malade présentant ce syndrome de splénomégalie neutropénique, malade qui fut guéri lui aussi par splenectomie. En 1941, Muether, Moore, Stewart et Braun d'une part, Rogers et Hall d'autre part en donnent deux observations, tandis qu'au Canada les auteurs canadiens Auger, Larochelle et Jobin en présentent encore deux autres. Le nombre de ces diverses observations américaines atteint donc au total huit, seulement au cours de ces dix dernières années.

En France, la richesse n'en est d'ailleurs pas plus grande et le nombre à peine plus élevé. Avant 1946, en effet, on ne retrouve aucune description d'une telle affection, exception faite cependant d'un cas d'Abrami, Gaudart d'Allaines et Frumusan. Ces auteurs avaient à cette époque, dénommé « Panmyelophthisie » un syndrome neutropénique avec anémie grave qui fut traité avec succès par la splénectomie et qui, sans doute, rentrait dans le cadre de cette étude. A la suite d'un cas observé à Marseille, Pieri et Benoit en 1944, présentent un des premiers travaux sur la question. En 1946, Mallarmé, Mepp

et Benoit, après avoir publié quatre observations de ce genre, en font la première étude française d'ensemble. C'est en 1946 encore que Poumailloux présente à la Société de Chirurgie d'Alger un autre cas de « Neutropénie splénique primitive » et reprend, à cette occasion, le problème du traitement de l'affection par la splénectomie. A cette même société, Goinard et Tardieu, font part en 1948 d'une observation semblable. Tout récemment enfin, en juin 1949, à Oslo, P. A. Owren a pu observer un cas de granulocytopénie d'évolution cyclique, dont le syndrome clinique et hématologique paraît être voisin des premiers cas de Wiseman et Doan.

A la suite de ce nombre fort peu élevé d'observations (six au total), il nous a paru intéressant de verser aux débats les deux cas recueillis dans le service de M. le Professeur Piéri, l'un est récent et ne date que de quelques mois seulement. L'autre est celui que nous avons cité plus haut et concerne une malade encore en traitement à l'heure actuelle. A cette occasion, nous nous proposons, non seulement d'envisager les ressemblances et différences qu'offrent à étudier ces deux cas, mais encore de comparer nos résultats à ceux des autres travaux français et américains, aux divers points de vue : clinique, anatomo-pathologique, étiologique, physio-pathologique et thérapeutique.

OBSERVATIONS

Voici la première de nos observations :

Observation N° 1 (MM. PIERI et BENOIT, 15 décembre 1944)

Madame S..., entre dans le service clinique exotique le 7 mai 1941 pour une splénomégalie considérable, débordant l'ombilic.

Depuis cinq à six mois, elle accusait de la lassitude, mais n'avait pas d'autres signes, notamment pas de fièvre. Malgré sa jeunesse, cette femme a eu huit enfants, dont six sont encore vivants : son mari est parti depuis longtemps en Allemagne. Elle se trouve soumise à son foyer à un surmenage intensif succédant à des grossesses nombreuses.

Au mois de février la malade éprouve de légères douleurs dans l'hypochondre gauche, elle s'amaigrit considérablement (de 63 à 51 kilos) et constate l'arrêt progressif de ses règles.

Ce qui frappe à l'examen, c'est un abdomen très augmenté de volume. La palpation révèle une rate énorme, débordant l'ombilic et descendant jusqu'au pubis ; on sent très bien le bord antérieur de l'organe qui est dur et crénelé.

Dans les régions inguinales, axillaires, cervicales et même épitrochléennes, il existe des adénopathies dures, indolores, mobiles, peu volumineuses, roulant sous les doigts ; les amygdales sont légèrement hypertrophiées ; le foie est un peu gros et un peu sensible à la pression, mais sans excès.

Devant un tel tableau clinique on demande une formule sanguine et une numération globulaire qui donneront les résultats suivants :

Globules rouges	3.440.000
Globules blancs	6.800
Hémoglobines	60 %
Polynucléaires neutrophiles	12 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Lymphocytes	36 %
Mononucléaires	50 %
Formes de transition	1 %

Un mois après, cette anémie globulaire descendait en pente rapide et l'on obtenait les chiffres suivants :

Globules rouges	1.060.000
Globules blancs	1.700
Polynucléaires neutrophiles	9 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Lymphocytes	29 %
Mononucléaires	60 %
Grands monocytes	1 %
Pas de globules rouges nucléés.	
Hémoglobine	60 %
Pas de normoblastes ni de mégalo blastes.	
Réactions de Weinberg et de Casoni négatives.	

Orienté vers un diagnostic possible de leishmaniose splénique, malgré une formol-gélatification négative, on procédait à une ponction splénique et une ponction sternale. Ni l'une ni l'autre ne révélèrent la présence de corpuscules leishmaniens.

Le splénogramme complet a été égaré au cours des périgrinations de guerre du service ; il révélait des lymphoblastes.

Le médullogramme complet avait été égaré lui aussi mais il n'avait pas montré de formule anormale. Refait quelques semaines plus tard, il donna les résultats suivants :

Hémo-histoblastes	0,2
Hémo-cytoblastes	1,2
Myeloblastes	1,6
Promyelocytes	2
Myelocytes neutrophiles	22
Myelocytes d'agranulations variées	2
Myelocytes éosinophiles	0,4
Polynucléaires neutrophiles	8,8
Polynucléaires éosinophiles	1,4
Polynucléaires basophiles	0,2
Monocytes	1,6
Grands lymphocytes	1,4
Lymphocytes	6
Pronormoblastes	1,2
Normoblastes basophiles	2,2
Normoblastes polychromatophiles	17
Normoblastes acidophiles	6,8
Promégalo blastes	0,4
Mégalo blastes basophiles	1,2
Grands mégacaryocytes	0,2
Corps de Von Jolly	0,2
Rapport <i>Granulocytes</i> —	2
Krythroblastes	
<i>Granulocytes</i> =	4,7
Eléments hyalins	
Fond non granuleux. Quelques noyaux nus ininterprétables.	
Globules rouges peu déformés sans lésions appréciables.	

Plaquettes sanguines : 122.000

Temps de saignement : 1' ; temps de coagulation 14'

Résistance globulaire : 4,5

Bilirubinémie : 1 mmg. par litre.

Vitesse de sédimentation : 15 à la première heure, 25 à la seconde, 30 à la troisième, donc sub-normale.

Autres appareils : rien à signaler. Scopic thoracique négative.

A partir de mai 1944, la malade fut soumise à un traitement de dix séances de radiothérapie de 10 minutes chacune. On joignit à ce traitement de l'hépatrol injectable et des médications ferrugineuses.

En deux mois la rate diminua nettement de volume : bien que restant développée dans le sens vertical elle perdit en largeur quatre travers de doigts.

La leucopénie atteignant un chiffre assez bas, la radiothérapie fut provisoirement arrêtée, elle fut reprise en février 1942 et appliquée périodiquement par la suite tous les six mois environ. La rate redevient alors presque normale dès la seconde série de séances ; ayant eu un volume si considérable, elle restera toujours légèrement palpable, mais depuis la dernière séance jusqu'à aujourd'hui ce sera toujours une petite rate scléreuse qui ne bougera plus de dimension.

Sous l'influence de ce traitement, l'état général se transforme et la malade arrive à reprendre complètement ses occupations. Elle eut malheureusement une nouvelle grossesse au cours de laquelle son chiffre globulaire s'abaisse de nouveau à 3.000.000 alors qu'il était revenu normal et la polynucléose à 59, ceci au deuxième mois de grossesse pour tomber ensuite à 2.200.000 quand la malade séjourna à la maternité.

Elle accouche dans de bonnes conditions d'un enfant qui meurt quelques jours après à la maternité d'une affection pulmonaire (Kyste du poumon, aux dires de la mère). On recourt alors à de nouveaux traitements d'hé-

patrol injectable et de préparation martiales qui permettent de remonter la formule aux environs de 4.000.000. La dernière donnait exactement :

Globules rouges	3.780.000
Polynucléaires	71 %

Il semble que cette malade peut être à l'heure actuelle considérée comme guérie. En effet depuis sept ans au cours desquels elle est venue se faire régulièrement examiner, elle n'a pas bougé, ni dans son poids, ni dans son état de santé, ni dans sa numération globulaire, ni dans les dimensions de sa rate.

En résumé cette malade a donc présenté une splénomégalie considérable, une anémie globulaire immature sans signes hémolytiques, accompagné d'une granulopénie qui oscilla d'abord de 9 à 24, pour revenir ensuite aux chiffres normaux.

Observation N° 2 (MM. PIERI, GRETHER et LUCCIONI).

Le 31 janvier 1949, le Docteur Grether, stomatologiste des hôpitaux, pratiquait une petite intervention dentaire pour dent de sagesse sur une malade de 37 ans, en apparence de parfaite santé.

Cette dame était employée à la Manufacture de tabacs en qualité de paqueteuse et souffrait d'une stomatite odontiasique avec abcès à répétition due à l'éruption tardive de deux dents de sagesse inférieures. Par ailleurs, l'état dentaire était correct, les muqueuses enflammées par la stomatite, mais d'allure cliniquement normale. Veuve, mère d'un enfant de 16 ans, d'état général très bon, confirmé par les examens médicaux d'entrée à la manufacture, elle se présente comme une femme de taille moyenne, un peu forte, à peau mate et lisse, n'ayant jamais eu comme antécédents qu'une incision d'abcès à la jambe droite suivie de sept jours de pénicilline, cet abcès étant la conséquence d'une piqûre d'insecte suivie d'un léger traumatisme.

Ces deux dents de sagesse devant être extraites simultanément, on avait décidé d'intervenir sous anesthésie générale au basoforme. L'avulsion chirurgicale de la dent de sagesse gauche se fit sans difficulté, mais fut suivie d'un saignement anormal en nappe. En retirant l'ouvre-bouche pour changer de côté, le Docteur Gréther s'aperçoit que la malade a légèrement mordu la face interne de sa joue, incident banal, mais qui dans le cas présent est suivi immédiatement d'une hémorragie considérable, nécessitant le pincement en masse de toute la région. L'autre dent est enlevée.

Or, en débarassant la malade de ses champs, on est stupéfait de constater un énorme purpura de toute la région cervicale supérieure et de toute la face : il s'agit d'innombrables pétechies confluentes, prenant la nuque, le visage, les oreilles et remontant dans le cuir chevelu avec hémorragie sous-conjonctivale et œdème des paupières.

Aucune marque sur la poitrine, rien aux épaules serrées par les épaulières, rien aux poignets, rien aux cuisses pourtant fixées sur la table. On dirait d'un énorme signe du lacet.

La malade est ramenée dans son lit, mise à un traitement de pénicilline à 400.000 unités par jour, à l'adrenoxyl et au chlorure de calcium. La température est à 38°. Le lendemain matin elle est à 37° 5, les alvéoles ne saignent pas et la cicatrice de la face interne de la joue est ponctiforme.

Le 2 février, l'état général et local sont entièrement améliorés.

Les renseignements de laboratoire pratiqués apportent les renseignements suivants :

B.W. négatif.

Temps de saignement 25'

Temps de congulation 5' 30"

Signe du lacet : +

Formule sanguine et numération globulaire :

Globules rouges	2.600.000
Globules blancs	2.300
Hémoglobine	80 %
Valeur globulaire	1,3
Hématies normales (diam. moy. 7,5)	
Polynucléaires neutrophiles	11 %
Polynucléaires éosinophiles	3 %
Polynucléaires basophiles	2 %
Lymphocytes	70 %
Monocytes	14 %

Thrombopénie à 10.000

(laboratoire des cliniques de l'Hôtel-Dieu)

Etonné et inquiet de ces accidents, le Docteur Grether adresse dans le service du Professeur Pieri la malade qui se présente un jour sous la meilleure apparence : on a l'impression, à la voir, d'une femme en parfaite santé. Venue consulter pour une question de dent de sagesse, elle entend reprendre immédiatement son activité, ne se plaint de rien, a l'allure vive et dégourdie malgré un petit embonpoint, un teint et des muscues normales

Un peu surprise elle aussi de cette histoire, elle se laisse examiner, ce qui permet de constater un rate énorme occupant tout l'hypochondre gauche, une grande partie de la fosse iliaque, atteignant et même dépassant un peu l'ombilic en largeur, d'environ 24 centimètres de long et 20 centimètres de large. Sa surface est assez lisse, sa consistance est ferme, son bord antérieur dur, non encoché.

Le foie déborde le rebord costal légèrement de deux travers de doigts. Il est de surface lisse, régulière de consistance normale, et nullement douloureux. Il n'y a aucune adénopathie.

Par ailleurs absolument rien à signaler à l'examen de tous les autres appareils.

La malade est soumise à un traitement de ficarmone, de fer de foldine et se refuse à l'hospitalisation se sentant parfaitement bien, ce qui est exact et n'est pas sans surprendre d'ailleurs : « Je veux bien croire, dit-elle, ce qu'on me dit, mais je me sens fort bien et je rentre chez moi ».

Cependant elle acceptera, le 17 mars, d'entrer dans le service. Elle y subit patiemment les examens cliniques, radiologiques et biologiques nécessaires ; les premiers ne révèlent rien, le laboratoire donne les formules ci-après :

Le 19-3-1949 : Temps de saignement 5' 30". Temps de coagulation 6'. Lacet : +

Urines : albumine 0

Sucre 0

Sang : azotémie 0,65

Glycémie 1 gr.

BW : 1 gr.

Le 24-3-1949 :

Hémogramme : Globules rouges	3.250.000
Globules blancs	3.600
Lymphocytes	44 %
Monocytes	46 %
Polynucléai, neutrophiles	9 %
Polynucléaires basophil.	1 %
Hématies légèr. atrophées	
Résistance globulaire	4,5

Le 26-3-1949 : splénocontraction après adrénaline : négative.

Le 28-3-1949 : plaquettes : 10.000 (en général macrothrombocytes).

Le 29-3-1949 : numération avant adrénaline :

Globules rouges	2.762.500
Globules blancs	2.000

numération après adrénaline :

Globules rouges	2.525.000
Globules blancs	1.700

(pas de changement dans la formule)

Le 24-3-1949.

Myelogramme (Professeur PICARD).

Frottis constitués surtout par du sang et très pauvres en éléments leucocytaires trop peu nombreux pour qu'un pourcentage ait une signification. Outre quelques rares myelocytes et métamyelocytes on trouve surtout des lymphocytes, de très rares hémocytoblastes, quelques plasmocytes, quelques érythroblastes basophiles et polychromatophiles. A priori, image d'aplasie médullaire globale.

Aucun frottis de moelle ne donnera jamais de leishmania, ce qui élimine l'hypothèse d'une affection que l'on connaît bien à Marseille et qui évolue avec fièvre, ce qui n'est d'ailleurs pas le cas ici.

La malade refuse une ponction splénique. Elle est mise à un traitement de vitamines P et K et de ficarmone. On lui propose la splenectomie qui n'est pas acceptée. Devant ce refus, on conseille alors quelques séances de radiothérapie splénique. La malade y consent, quitte l'hôpital et se soumet en ville sous la direction de son médecin traitant, le Docteur Luccioni, à quelques séances espacées et prudentes ; si la polynucléose remonte à 27, l'anémie globulaire tombe à 1.420.000 avec leucopénie et devant ces derniers résultats il est prudent d'y renoncer.

A ce moment une formule sanguine et une numération globulaire donnent les chiffres suivants :

Globules rouges	1.420.000
Hématies nucléées	1 %
anisocytose et poïkilocytose marquées	
pas de polychromatophilie.	
Globules blancs	1.000
Polynucléaires neutrophiles	27 %

Polynucléaires eosinophiles	0
Polynucléaires basophiles	0
Lymphocytes	71 %
Monocytes	1 %
Formes de transition	1 %

Madame U..., immédiatement après ces quelques séances de radiothérapie se sent fatiguée et la fièvre s'allume à ce moment seulement. Il est à noter d'ailleurs que les premiers signes sérieux ressentis par la malade débuent après la radiothérapie. A partir de ce moment l'évolution va prendre en vingt jours une tournure dramatique.

Au ficarmone, est associée la pénicilline à la dose de 1.600.000 unités par jour, puis des transfusions sanguines, la première de 300 grammes, la troisième de 250 grammes, en neuf jours. Le 7 mai, la numération globulaire est meilleure, mais la granulopénie est à 6 %.

Globules rouges	3.000.000
Globules blancs	2.500
Hémoglobine	60 %
Valeur globulaire	1
Polynucléaires neutrophiles	6 %
Myelocytes neutrophiles	1 %
Myelocytes eosinophiles	1 %
Lymphocytes	90 %
Monocytes	0
Cellules indifférenciées	2 %

Hématies normales (légère anisocytose).

Diamètre moyen des hématies 8.

La température reste aux environs de 38,5 le matin et 39,5 le soir. L'état général s'aggrave et la malade déclinet. Cette dernière accepte alors l'intervention proposée, intervention qui est faite après une transfusion de 500 cc. et suivie deux jours après d'une nouvelle transfusion de 500 cc. Le Docteur Luccioni, chirurgien des hôpitaux, procède à l'ablation d'une rate de 2 kg. 400, rate dont

l'examen anatomo-pathologique révèle une aplasie totale de la pulpe blanche, une hyperplasie réticulo-histocytaire modérée au niveau des cordons de Billroth et de vastes nappes hémorragiques disséminées dans le parenchyme splénique. L'intervention a été bien supportée. Un traitement post-opératoire de sérum, de vitamines K, d'extraits spléniques, s'ajoute à la transfusion.

La veille de l'intervention, la formule était la suivante, les granulocytes ayant peu progressé à la suite des transfusions :

Globules rouges	1.240.000
Hémoglobines	45 %
Valeur globulaire	1,85
Poikilocytose et anisocytose marquées.	
Hématies nucléées : néant.	
Pas de polychromatophilie.	
Temps de coagulation : 4'	
Temps de saignement : 11'	
Globules blancs	2.400
Polynucléaires neutrophiles	28 %

Le lendemain la formule est nettement améliorée :

Globules rouges	2.250.000
Hématies nucléées	5 %
Anisocytose et poikilocytose marquées.	
Pas de polychromatophilie.	
Globules blancs	1.200
Polynucléaires neutrophiles	30 %
Lymphocytes	68 %
Monocytes	2 %
Pas de formes de transition.	

Il n'y a pas eu de choc opératoire. Cependant l'état général reste grave, la fièvre ne baisse pas. Et un souffle valvulaire apparaît à la base. Une hémoculture est aussitôt pratiquée ; elle reste négative. Le 17 mai on procède à une nouvelle formule sanguine ;

Globules rouges	2.050.000
Poikilocytose marquée.	
Anisocytose légère.	
Pas de polychromatophilie.	
Pas d'hématies nucléées.	
Globules blancs	1.400

A) granulocytes :

a) normaux	36 %
Polynucléaires neutrophiles	36 %
Polynucléaires éosinophiles	0
Polynucléaires basophiles	0
Métamyelocytes neutrophiles	0
b) anormaux	0

B) Agranulocytes :

a) normaux	64 %
Monocytes	4 %
Lymphocytes	60 %
b) anormaux	0

Les granulocytes ont fortement remonté et l'anémie globulaire est à peu près la même. Tout est mis en œuvre pour rétablir une situation qui s'avère de plus en plus grave : sérum, percortene, extraits hépatiques et spléniques. Le 19, le pouls s'accélère et malgré tous les soins dont on l'entoure, la malade meurt le 22 mai.

AUTRES OBERVATIONS.

Observations N° 3 (MM. J. MALLARMÉ et J. HEPP).

Madame R..., âgée de 24 ans, vient consulter en septembre 1945, pour splénomégalie.

L'affection débute en 1943 par un phlegmon de l'amygdale traité par le propidon. A ce moment aucun examen de sang ne fut fait. A partir de cette période,

s'installent des poussées de gingivite et d'angine avec température et quelques hémorragies buccales. En juin 1944 nouvelle angine ; on se décide alors de l'ablation des amygdales, mais la stomatite persiste et récidive à tout instant, de 1944 à 1945. En juin 1945, la malade fait une fausse couche. C'est alors que pour la première fois un examen de sang donne :

Globules rouges	4.450.000
Valeur globulaire	1
Globules blancs	4.200
Polynucléaires neutrophiles	13 %
Polynucléaires eosinophiles	6 %
Lymphocytes	63 %
Monocytes	18 %

L'état reste stationnaire jusqu'en septembre où les auteurs cités ci-dessus la voient pour la première fois et constatent une grosse rate mono-symptomatique. Un examen de sang fait à Paris donne :

Globules rouges	2.250.000
Globules blancs	4.200
Polynucléaires neutrophiles	15 %
Polynucléaires eosinophiles	15 %
Polynucléaires basophiles	2 %
Lymphocytes	49 %
Monocytes	19 %

La malade entre à l'hôpital le 21 septembre et est mise en observation. L'examen général permet de constater de la pâleur, de la fatigue, et une légère fièvre aux environs de 37° 5. La rate palpable déborde des fausses cotes ; elle est mobile, non douloureuse, de consistance ferme. Le foie est normal. Pas de circulation collatérale, pas d'ictère. Le cœur, les poumons et le système nerveux sont normaux.

Les numérations sanguines successives enregistrent une constante neutropénie ; en voici une par exemple du 9-10-1945 :

Globules rouges	3.140.000
Globules blancs	2.800
Polynucléaires neutrophiles	6 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Lymphocytes	80 %
Monocytes	12 %
Polynucléaires (chiffre absolu)	250

et une deuxième, non moins caractéristique du 29-10-45 :

Globules rouges	3.860.000
Globules blancs	3.200
Polynucléaires neutrophiles	9 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Lymphocytes	86 %
Monocytes	3 %
Polynucléaires (chiffre absolu)	350

Le myelogramme montre une intense prolifération myeloïde de tous les éléments : myelocytes, érythroblastes, mégacariocytes. Mais il existe un déficit des éléments à maturation achevée et en particulier des granulocytes qui dépassent rarement le stade de granulocytes à noyaux en batonnets. Le splénogramme montre une réaction lymphogonocytaire prédominante.

De petites transfusions répétées améliorent l'état général, réparent l'anémie, mais pas la neutropénie. De courtes séances de radiothérapie entraînent une légère régression splénique, une très légère augmentation des neutrophiles, mais sans lendemain. On décide alors d'intervenir pour splénectomie. Après l'intervention les numérations enregistrent une réparation rapide de la formule leucocytaire, l'état général s'améliore considérablement. La malade augmente de 10 kilos.

Observation N° 4 (Professeur ^eLOEPER, J. MALLARMÉ et J. HEPP).

Madame L..., âgée de 47 ans, entre à l'hôpital le 5 novembre 1946.

En février 1944, la malade commence à présenter de la fatigue, de l'amaigrissement et surtout des épistaxis fréquentes se répétant tous les jours environ et prédominant à la narine droite. Au bout de deux mois, en avril, en même temps que les épistaxis se font plus abondantes, apparaît soudain un purpura nettement localisé aux membres inférieurs qui dure une quinzaine de jours. Un examen clinique pratiqué à ce moment permet de constater une grosse rate et l'examen de sang qui s'en suit, oriente vers le diagnostic de leucémis myéloïde. On entreprend des séances de radiothérapie sur la rate qui diminue légèrement. Il n'y a pas de véritable amélioration.

Une anémie intense s'installe et s'accroît si bien que du 29 avril au 19 mai, la malade est hospitalisée à l'Hôpital l'Argenteuil, où on lui fait du K Thrombyl, du chlorure de calcium et une série de transfusions. Malgré ces transfusions, l'anémie persiste, et même s'intensifie. C'est alors que la malade est hospitalisée à l'Hôpital St-Antoine en mai 1944.

A l'entrée, on constate à cette époque une malade fatiguée, très amaigrie, très pâle. La rate est nettement palpable, dure, non douloureuse. Pas de circulation collatérale, pas d'ascite, pas de gros foie, pas de fièvre, des petits ganglions dans la région cervicale.

Une numération globulaire donne :

Globules rouges	1.200.000
Globules blancs	3.800
Hémoglobines	50 %
Polynucléaires neutrophiles	29 %
Lymphocytes	60 %
Monocytes	11 %

Le myelogramme révèle l'aspect hypoplasique de la moelle. La ponction de la rate montre une prédominance lymphomonocytaire avec quelques myelocytes, polynucléaires, érythroblastes, et plasmocytes.

A partir de ce moment, la malade va faire un séjour à l'hôpital qui durera du 20 mai au 7 février. On institue un traitement par des transfusions auxquelles s'ajoutent du K. Thrombyl, de l'Hépatrol et du Nicobion. Le 7 février, l'état général de la malade est satisfaisant, la formule sanguine relativement réparée. De février au 5 octobre 1945, la malade ne reçoit aucun soin et l'état général se maintient. Le 5 octobre apparaît un nouvel accident. Une stomatite importante gêne la mastication et la déglutition. A l'examen on constate une muqueuse rouge, tuméfiée, des petites ulcérations très douloureuses et saignant peu, sur la face inférieure de la langue, sur les muqueuses des joues et des gencives, l'haleine est fétide, on note un peu de fièvre ; la rate aussi dure présente toujours les mêmes dimensions. Le reste de l'examen est négatif.

Le 20 janvier l'état de la malade s'est amélioré cliniquement, il n'y a plus de fièvre. Un abcès de la face externe de la cuisse droite, survenu au cours de son hospitalisation s'est cicatrisé, l'état général est satisfaisant. On refait un examen de sang, un splénogramme montrant toujours une réaction lymphomonocytaire et un myelogramme sensiblement normal avec une forte augmentation de monocytes à aspect macrophagique. Examens qui ont donc toujours à peu près donné les mêmes résultats : anémie avec neutropénie, réaction érythroblastomyelocytaire discrète du sang, moelle légèrement hypoplasique, rate d'aspect lymphomonocytaire avec légère réaction myeloïde.

Le diagnostic d'anémie avec myélémie est posé et la splénectomie est en conséquence décidée.

Après l'intervention on note une amélioration passagère ; néanmoins malgré le retour à la normale de la température, malgré la progression de la formule leucocytaire, l'état général n'est pas satisfaisant. A partir du 20 mars, la malade présente de la diarrhée et vomit fréquemment. Un dosage d'urée fait le 7 avril, révèle une azotémie à 3 grammes. La mort se fait le 13 avril dans le tableau typique de coma urémique avec hypothermie, vomissements, cachexie, myosis, soubressauts musculaires, inconscience et respiration de Cheyne-Stokes. On peut admettre qu'à la suite de l'opération et de la congestion pulmonaire qui survint le troisième jour, Madame L... a fait une poussée de néphrite subaigue terminale. Mais du point de vue sanguin, la splénectomie a déclenché une remontée des neutrocytes du sang et même une remarquable poussée leucocytaire à 40.000 globules blancs dont 45 % de polynucléaires et 45 % de monocytes. Il s'agit donc bien d'un cas de splénomégalie neutropénique.

Observation N° 5 (J. MALLARMÉ).

Mademoiselle S..., 56 ans, est soignée depuis des années pour des troubles intestinaux (aucune parasitose connue cependant).

En juin 1942, pour la première fois on constate une grosse rate, une numération faite à ce moment donne les chiffres suivants :

Globules rouges	4.330.000
Globules blancs	5.800
Polynucléaires neutrophiles	56 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Polynucléaires eosinophiles	3 %
Lymphocytes	35 %
Monocytes	5 %

Après une amélioration spontanée, la rate s'hypertrophie considérablement. En 1945 les numérations successives démontrent une aggravation progressive de la neutropénie. Ainsi en mai, peut-on lire la formule et numération suivante :

Globules rouges	3.440.000
Valeur globulaire	1
Globules blancs	800
Polynucléaires neutrophiles	49 %
Lymphocytes	47 %
Monocytes	4 %
Polynucléaires (chiffre absolu)	400

En juin 1945, l'état de la malade s'aggravant, on pratique un myelogramme et un splénogramme formé presque uniquement de lymphocytes.

En novembre 1945, l'état de la malade qui n'a subi aucun traitement sur la rate est toujours mauvais : fatigue considérable, fièvre à 37° 5-38°. A l'examen, splénomégalie monosymptomatique énorme dépassant l'ombilic à droite, atteignant la crête iliaque à gauche comprimant l'uretère (coliques néphritiques), rate visible sous la paroi, dimension 32 sur 20.

Numération :

Globules rouges	3.000.000
Globules blancs	1.600
Polynucléaires neutrophiles	58 %
Lymphocytes	30 %
Monocytes	10 %
Granulocytes (chiffre absolu)	900

Les recherches étiologiques de cette grosse rate sont vaines (syphilis, paludisme, kala-azar). On entreprend rapidement la radiothérapie sur la rate (2.200 r. en un peu plus de 3 semaines).

Rapidement le volume de la rate diminue, l'état général s'améliore, globules rouges et globules blancs augmentent régulièrement.

Le 1-12-1945, alors que la radiothérapie est presque achevée, la rate mesure encore 22 sur 14. Cependant sans traitement, sa diminution s'affirme à chaque mensuration mensuelle et continue encore quatre mois après l'arrêt du traitement. Le chiffre des leucocytes, en particulier des polynucléaires, subit une ascension progressive, inversement proportionnelle au volume de la rate.

En résumé, splénomégalie énorme durant depuis deux ans avec un chiffre de polynucléaires neutrophiles en diminution constante jusqu'à tomber à 400 ou 500 en chiffre absolu. Pas de formes anormales dans le sang. La radiothérapie sur la rate en faisant fondre progressivement la splénomégalie a permis le rétablissement progressif des granulocytes.

Observation N° 6 (POUMAILLOUX).

Madame B..., cuisinière de 55 ans, est entrée en août 1942, pour la troisième fois depuis deux ans, à l'hôpital Laennec, pour des malaises divers dont aucun à première vue n'attirait l'attention vers une hémopathie. En fait, elle est en mauvais état de santé depuis plusieurs années déjà : métrite et cystite en 1922, pyélonéphrite en 1935 et à nouveau infection urinaire attribuée aux colibacilles en 1939. Elle a été soignée à ces diverses époques par des vaccins, elle n'a jamais absorbé de sulfamides.

En novembre 1940, la fatigue et l'asthénie persistant font faire une première numération globulaire qui montre une anémie modérée, légèrement hypochrome et surtout une neutropénie considérable (6 % de polynucléaires pour un total de 3.000 globules blancs, 240 par mmc. en chiffre absolu) ; les autres éléments blancs composent : eosinophiles 4 %, petits lymphocytes 33 %, moyens

monocytes 38 %, monocytes 19 %. L'état général est satisfaisant, il n'y a pas d'angine, pas d'hémorragie, pas d'adénopathie, pas de splénomégalie notable. La température est sub-normale avoisinant ou atteignant 38° le soir. La malade se plaint d'une grande lassitude et de douleurs erratiques principalement localisées aux membres inférieurs.

Pendant plusieurs mois, la malade est soumise aux traitements les plus divers, injection d'extraits hépatiques, gastriques, nucléotides, extraits de moelle osseuse sans que l'état sanguin se modifie sensiblement.

De 1942 à 1946, la malade a fait plusieurs séjours à l'hôpital, menant le reste du temps une vie ralentie, faisant au dehors quelques ménages, mais ne cessant jamais de se plaindre d'une grande fatigue, même lorsque son taux d'hématies atteignait 4.000.000. Son taux leucocytaire a varié pendant ce temps, de 1.000 (5 % de polynucléaires) à 6.000 au plus haut (avec 10 % de polynucléaires). Le pourcentage de polynucléaires n'a jamais dépassé 10 %, 630 en chiffre absolu).

Trois ponctions sternales ont été pratiquées, respectivement en 1943, 1944, 1945, donnant toutes trois des pourcentages assez voisins : 4 à 15 % de polynucléaires neutrophiles adultes, 19 à 25 % de métamyélocytes, 25 à 45 % de myélocytes neutrophiles, 36 à 45 % d'érythroblastes, formules par conséquent sans déficit myélopoïétique.

Une splénocontraction à l'adrénaline pratiquée en 1942, fit passer le taux des leucocytes de 2.900 à 11.400 ; une autre, en 1944, de 3.200 à 6.200, le pourcentage des éléments blancs restant à peu près le même.

Temps de saignement et temps de coagulation normaux ;

Azotémie à 0,20 ;

Calcémie à 0,88 ;

Métabolisme de base diminué de 20 % ;

B.W. négatif.

Vers la fin de 1942, la malade accusa une violente crise douloureuse abdominale, analogue à quelques autres survenues dans les années antérieures. Ces douleurs sont accompagnées de vomissements bilieux et d'une élévation thermique à 38°8. Tous ces symptômes disparaissent en quelques jours par le simple repos.

A l'heure actuelle la malade est toujours dans le même état si ce n'est que la rate paraît légèrement plus volumineuse. En présence de la fatigue croissante de la malade et des heureux effets de la splénectomie dans les observations analogues publiées aux Etats-Unis et au Canada, on envisage de lui proposer ce même traitement opératoire.

N. B. — Nous n'avons malheureusement pas eu ni le temps, ni les moyens d'avoir plus de précisions sur la suite de cette observation.

Observation N° 7 (GOINARD et TARDIEU).

Mademoiselle M... rentre à l'hôpital le 23 mars 1947, avec le diagnostic d'anémie intense d'origine indéterminée.

Depuis deux mois est apparue une asthénie progressive avec anorexie et température modérée. Depuis quelques jours sont apparues des hémorragies légères mais tenaces : gingivorragies, épitaxis, métrorragies.

A l'examen clinique : teint blanc légèrement ictérique, purpura discret. Le reste de l'examen est négatif, il n'y a aucun phénomène bucco-pharyngé, pas de rate ni de ganglions en particulier.

Un examen de sang fait d'urgence donne les éléments suivants :

Globules rouges	1.360.000
Globules blancs	2.200
Polynucléaires neutrophiles	28 %
Lymphocytes	68 %
Monocytes	4 %
Plaquettes	58 %
Temps de coagulation : 15 minutes.	
Temps de saignement supérieur à 8 heures.	

Le medullogramme montre qu'il y a une diminution probable de la maturation de la lignée blanche, avec hyperplasie de la lignée rouge.

Du 25 mars 1947 au 12 mai 1947, la malade recevra 25 transfusions de sang frais citraté de 250 cc. chacune, de la pénicilline à la dose de 400.000 unités par jour pendant les 15 premiers jours des extraits hépatiques, des vitamines.

Le 12 mai 1947, le taux des globules rouges reste à 1.400.000, les globules blancs sont tombés à 1.000 avec 14 % de polynucléaires. Un nouvel élément apparaît, une rate nettement palpable débordant de deux doigts au niveau des fausses côtes. On pratique une splénectomie d'urgence. 24 heures après l'intervention, on observe une véritable décharge dans le sang des éléments d'origine médullaire, les plaquettes passent à 700.000, les leucocytes à 7.720 avec 85 % d'éléments myéloïdes où dominent les promyelocytes et métamyelocytes. Dans les jours qui suivent on observe l'ascension progressive des globules rouges. Les leucocytes redescendent rapidement jusqu'à atteindre 2.000 avec 34 % de polynucléaires au huitième jour. Les plaquettes restent à un taux très élevé ; progressivement les divers éléments se stabilisent. Deux mois après l'état général est parfait.

ÉTUDE CLINIQUE

L'ensemble des observations précédentes suffit à démontrer la variété des aspects cliniques de la splénomégalie neutropénique, variété dont la preuve nous est déjà donnée par nos deux malades traitées à Marseille. Dès 1946, Hopp, Mallarmé et Benoit ont esquissé la première étude clinique d'ensemble sur la question. C'est de ce travail que nous nous inspirons en nous proposant de corroborer ces premières constatations avec celles plus récentes de ces derniers mois.

L'affection survient chez les adultes jeunes, du sexe féminin en général (Cf. Observations). Le début en est très variable, le plus souvent long et insidieux ; c'est essentiellement une fatigue générale progressive dont se plaint le malade, parfois des troubles digestifs de type divers, imprécis, fréquemment colitiques. Parfois latente pendant des mois, l'affection peut évoluer plus ou moins rapidement par la suite. Ainsi notre première malade éprouvait-elle depuis de nombreux jours une grande lassitude, mais ne présentait aucun autre signe clinique caractéristique, notamment pas de fièvre. Dans le deuxième cas, ce n'est qu'après quatre mois seulement que l'évolution prit en une vingtaine de jours une tournure dramatique et rapide.

L'affection procède alors par poussées, entrecoupées d'améliorations passagères. C'est à l'occasion d'un examen complet que l'on découvre une grosse rate ; une formule sanguine et une numération globulaire révèlent le syndrome hématologique particulier que nous envisagerons dans quelques instants.

Les signes fonctionnels sont à ce moment plus marqués, de même que les signes généraux. L'asthénie est intense et progressive, l'amaigrissement parfois impor-

tant. Notre malade n'a-t-elle pas perdu plus de 10 kilos en quelques mois ? Il est à remarquer que cette perte de poids était par contre inexistante dans le cas de notre deuxième malade qui, elle, malgré une rate de dimension déjà fort importante, se présentait dans un excellent état général. Cette jeune femme n'éprouva aucune douleur, aucune lassitude dans les premiers jours de sa maladie.

Au cours de ces poussées évolutives que présente l'affection, le plus souvent aussi, la température s'allume ; la malade dont nous venons précisément de parler présenta une courbe fébrile oscillant aux environs de $38^{\circ} 5$ le matin, $39^{\circ} 5$ le soir au moment où l'état général s'aggravait brusquement et rapidement. Autre différence à noter, le premier cas observé en 1944 resta complètement apyrétique tout au cours de l'évolution. Dans l'observation N° 3 on constate que la température était sub-normale, atteignant ou avoisinant 38° le soir. Donc dans la plupart des cas, ces malades sont sub-fébriles, parfois même apyrétiques en dehors des accidents évolutifs.

C'est encore à l'occasion de ces poussées qu'apparaissent des accidents évolutifs bucco-pharyngés de type divers, tels que les angines, stomatites ou aphtes. Cependant ces accidents bucco-pharyngés n'ont pas cette allure violente, aiguë, grave d'emblée, cette évolution ulcéro-nécrotique, accompagnée de phénomènes généraux importants qu'offrent à étudier ceux de l'agranulocytose aiguë ; bien au contraire, ils ont ici tendance à la cicatrisation spontanée, ceci dû probablement au fait que le taux des polynucléaires peut spontanément s'améliorer en dehors des poussées évolutives.

De plus, il est parfois donné d'observer une anémie plus ou moins importante et bien souvent des hémorragies d'allure variée, telles que ces épistaxis fréquentes, abondantes, que signalent divers auteurs français. En même temps peuvent apparaître des troubles des règles ; c'est ainsi que notre première malade vit l'arrêt progressif de ces dernières en même temps qu'elle éprouvait

quelques douleurs dans l'hypochondre gauche et que son amaigrissement devenait important. Goinard et Tardieu signalent par contre des métrorragies, légères il est vrai mais persistantes et tenaces.

En dehors de la lassitude et de l'asthénie les symptômes douloureux sont le plus souvent absents. Cependant nous avons déjà noté les légères douleurs ressenties dans l'hypochondre gauche dans un de nos deux cas. Dans un autre cas français la malade se plaignait de douleurs erratiques, localisées principalement aux membres inférieurs.

Cet ensemble de symptômes rappelle, semble-t-il le tableau de l'agranulocytose classique, mais ici chronique, récidivant, accompagné d'une grosse rate ; grosse rate que permet de constater l'examen clinique, de manière bien souvent fortuite d'ailleurs.

Dans le plus grand nombre des cas, la rate est nettement hypertrophiée, facilement palpable, parfois même énorme, débordant l'ombilic et descendant jusqu'au pubis comme en témoignent nos deux observations. Ferme et dure, régulière et mobile, cette rate rappelle l'aspect de rate comme on les trouve dans la maladie de Banti ou le kala-azar de l'enfant. Douloureuse au moment des poussées évolutives où elle grossit pour diminuer ensuite quand la température redescend à 37°, elle entraîne en général peu de gêne pour le malade, parfois même aucun trouble notoire. Souvent précoce et solitaire, sans aucun signe clinique concomittant, cette hypertrophie splénique peut-être dans d'autres cas très tardive alors que les signes fonctionnels et généraux signalés ci-dessus sont déjà très marqués.

Le foie et les ganglions sont en général peu hypertrophiés. Une de nos malades présentait dans les régions inguinales, axillaires et épitrochléennes des adénopathies dures, indolores, mobiles, peu volumineuses, roulant sous les doigts. Les amygdales étaient légèrement hypertro-

phiées. Le foie était un peu gros et un peu sensible à la pression, mais sans excès. Dans le deuxième cas, le foie débordait légèrement le rebord costal de deux travers de doigts ; il était de surface lisse, régulière, de consistance normale et par contre nullement douloureux. Il n'y avait là aucune adénopathie.

Aucune de ces malades n'a jamais présenté tout au cours de l'évolution, ni ictère, ni ascite, ni signes cliniques ou biologiques d'hémolyse.

Devant de tels tableaux cliniques il est logique, sinon indispensable, de procéder à l'examen hématologique.

L'hémogramme révèle dans tous les cas une forte leucopénie oscillant entre 1.500 et 6.000, accompagnée d'une neutropénie considérable. Le taux des polynucléaires s'abaisse au-dessous de 20 %, parfois même 10 %. A titre documentaire voici l'une de ces formules :

Observations (POUMAILLOUX).

Globules rouges	3.396.000
Globules blancs	3.000
Hémoglobines	76 %
Polynucléaires neutrophiles	6 %
(240 par mmc.)	
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Lymphocytes	33 %
Moyens monocytes	38 %
Monocytes	19 %

Mais il n'y a pas de parallélisme entre la leucopénie et la neutropénie. On peut d'ailleurs observer des variations continues avec augmentation de la neutropénie, lors des poussées évolutives. Aussi est-il préférable de se baser, non pas tellement sur le taux des granulocytes, mais surtout sur leur nombre absolu, nombre souvent au-dessous de 1.000, parfois même au-dessous de 200 dans les cas extrêmes.

L'examen de ces granulocytes permet de constater la présence de polynucléaires neutrophiles à noyaux peu segmentés. La formule d'Arneth est déviée vers la gauche. On peut observer en outre dans certains cas des granulocytes jeunes à noyaux en batonnets, des métamyelocytes, des myelocytes, l'ensemble de ces trois derniers éléments témoignant alors d'une poussée myéloïde discrète. Il est encore possible de trouver quelques rares polynucléaires en dégénérescence. Les éosinophiles augmentent lors de la réparation sanguine.

On rencontre des mononucléaires, de grands lymphocytes, et des monocytes dont l'augmentation paraît combler le déficit granulocytaire. On ne peut mettre en évidence de cellules souches.

L'anémie est en général modérée, plus marquée au moment des poussées. Le nombre des globules rouges oscille entre 3.500.000 et 4.500.000. Il n'y a pas de formes anormales. Dans nos deux observations cependant notons que cette diminution du nombre des globules rouges était beaucoup plus importante (2.600.000 dans un cas, 1.060.000 dans l'autre à certains moments).

On peut encore observer, et ceci assez fréquemment un déficit plaquettaire accompagné de fragilité capillaire et de petits troubles de la crase sanguine. Dans notre première observation le nombre de ces plaquettes atteint 122.000. Dans la seconde ce déficit plaquettaire est particulièrement important puisque le nombre des thrombocytes atteint à peine 10.000 ; thrombopénie donc très marquée, accompagnée de troubles de la crase sanguine non moins importants, avec une nette prolongation du temps de saignement. Ces troubles des globules rouges ou des plaquettes peuvent soit co-exister avec la neutropénie, soit alterner avec elle ou encore manquer, et c'est dans ce dernier cas que l'on se trouve alors en présence d'une maladie purement agranulocytaire. Nous rappelons ici les

formules les plus caractérisstiques que nous avons rencontrées au cours de l'évolution de l'affection de nos deux malades.

Observation N° 1 :

Globules rouges	3.440.000
Globules blancs	6.800
Hémoglobine	60 %
Polynucléaires neutrophiles	12 %
Polynucléaires eosinophiles	1 %
Lymphocytes	36 %
Mononucléaires	50 %
Formes de transition	1 %
Plaquettes	122.000

Observation N° 2 :

Globules rouges	2.600.000
Globules blancs	2.300
Hémoglobine	80 %
Valeur globulaire	1,3
Polynucléaires neutrophiles	11 %
Polynucléaires eosinophiles	3 %
Polynucléaires basophiles	2 %
Lymphocytes	60 %
Monocytes	14 %

Thrombopénie à 10.000.

Ainsi ces deux malades, malgré la diversité clinique de leur affection ont-elles présenté un syndrome hémato-gique remarquablement voisin.

Il est nécessaire de compléter cet hémogramme par un myelogramme qui en général est normal et témoigne d'une moelle toujours active. Cependant on-peut en rencontrer deux variétés : la moelle peut-être en effet hypoplasique ; on est alors frappé par la rareté des granulocytes, leur faible multiplication, mais ces éléments sont

cependant d'aspect normal. Dans d'autres cas au contraire, cette moelle présente un aspect hyperplasique très riche en myelocytes, en myeloblastes, en granulocytes à noyaux peu segmentés, elle est fort pauvre en granulocytes à noyaux segmentés en même temps qu'elle est le siège d'une importante réaction réticulo-endothéliale. Ce sont ces deux aspects que l'on retrouve dans l'ensemble des observations françaises et dans les deux nôtres en particulier.

L'étude de ce myelogramme nous permet d'ores et déjà d'envisager l'affection non comme une maladie, mais plutôt comme un trouble physio-pathologique portant sur la maturation normale des granulocytes, concept sur lequel nous reviendrons dans un chapitre prochain. Il est à remarquer de plus que cet aspect de la moelle ressemble fortement à celui des agranulocytoses brutales type Schultz.

Le splénogramme est le plus souvent de type lymphomonocytaire. On y rencontre de grands splénocytes et des macrophages. Dans deux observations on a trouvé quelques myelocytes, des polynucléaires, des eosinophiles, quelques érythroblastes, éléments témoins de la réaction myeloïde. Quant à la splénocontraction à l'adrenaline, cette épreuve entraîne une augmentation considérable des leucocytes sanguins sans modification d'ailleurs de leur pourcentage, ainsi qu'une augmentation numérique des polynucléaires.

L'ÉVOLUTION

Ainsi l'affection va-t-elle évoluer de manière chronique entrecoupée de poussées où tous les symptômes s'exagèrent, où les surinfections vont à ce moment entraîner des phénomènes hyperthermiques, des angines, des aphtes, des pyodermites, des éruptions cutanées. La rate va s'hypertrophier. Suivant les cas, les phénomènes hémorragiques ou anémiques prédomineront. Ces malades très fragiles, privés d'une grande partie de leur défense contre l'infection, diminués physiquement et socialement, évolueront pendant des mois ou des années sans amélioration notable. Cependant cette évolution est elle aussi très variée, nous n'en voulons pour preuve que nos deux malades, dont l'une en traitement depuis 1944 est à l'heure actuelle en état de santé satisfaisant ; l'autre, malgré son état floride primitif, a évolué rapidement en quelques mois vers une issue fatale, entraînée par une septicémie terminale dont l'organisme épuisé n'avait plus les moyens de faire les frais.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les auteurs américains à la suite de diverses constatations anatomo-pathologiques ont signalé dans ces cas de neutropénie splénique primitive une très nette métaplasie myéloïde de la rate. Ils insistent particulièrement sur l'hypertrophie importante des corpuseules de Malpighi, la dilatation des sinus remplis de polynucléaires lysés et la présence de macrophages en abondance. Cet aspect anatomo-pathologique est en résumé celui d'une rate congestive et macrophagique.

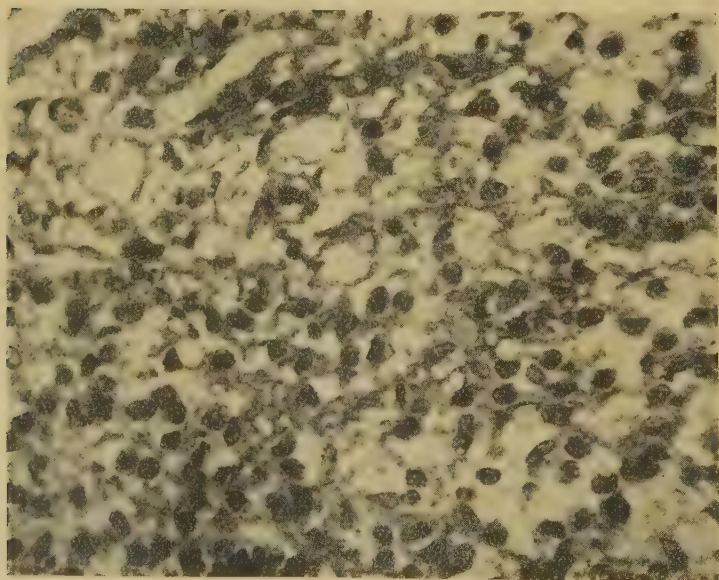


Accentuation diffuse des cordons de Billroth avec diminution relative de la lumière du sinus. - Présence d'éléments cellulaires monomorphes.

L'ensemble des travaux français donne lieu à des constatations sinon opposées tout au moins bien différentes de celles de l'école américaine. D'après deux observations anatomo-pathologiques, les auteurs pari-

siens en donnent les caractéristiques suivantes : la capsule est épaissie ; à la coupe la rate est ferme, peu hémorragique. Les lésions prédominent sur la pulpe rouge. les cordons de Billroth sont considérablement hypertrophiés, les sinus effacés. Les corpuscules de Malpighi sont raréfiés et rétrécis. Cette rate est le siège d'une réticulose pénicillée diffuse, sans grande sclérose, sans fibroadénie. La réaction cellulaire des cordons de Billroth est faite à la fois de lymphocytes, de splénocytes, de polynucléaires, de myélocytes et même d'érythroblastes. Il y a peu d'éléments dans les sinus, on ne rencontre pas de figure de macrophagie. Bref, il ne s'agit ni d'une rate congestive, ni d'une rate dite hémolytique, ni d'une rate fibro-adénique de la maladie de Banti, mais bien d'un aspect de réticulobrose diffuse remaniée de réaction myéloïde.

Que nous apportent à ce sujet nos deux observations ?



Congestion vasculaire et foyers hémorragiques.

Nous n'avons pas et pour cause d'examen anatomo-pathologique concernant notre premier cas. Par contre la splénectomie pratiquée sur notre deuxième malade, nous a permis de faire les constatations suivantes : poids de la rate 2 kg. 400. La structure générale de l'organe est remaniée par une disparition de la pulpe blanche ; seule persiste, dépourvue de tout manchon lymphoïde, la paroi des artères corpusculaires dont l'épaisseur est sensiblement normale.

En ce qui concerne la pulpe rouge, les cordons de Billroth paraissent nettement hyperplasiques et surtout largement infiltrés de cellules. Il en résulte une diminution relative de la taille des sinus veineux. La réaction cellulaire observée est constituée d'éléments monomorphes dans leur ensemble à prédominance kystocytaires (splénocytes en particulier). Tous les types de cellules conjonctives libres s'observent sous leurs différents aspects. Il existe indiscutablement au niveau de certaines d'entre elles une surcharge pigmentaire avec macrophagie (pigments d'origine hémoglobinique). On observe également, mais en abondance moindre, des cellules sanguines de types lymphocytaires. Par contre, on ne rencontre ni polynucléaires, ni éléments jeunes de la série myeloïde ou érythroblastique.

Le squelette de l'organe est sensiblement normal ; en l'absence de toute sclérose, de type fibro-adénique ou cirrhotique on constate cependant une hyperplasie de la trame conjonctive jeune mise en évidence par coloration de réticuline.

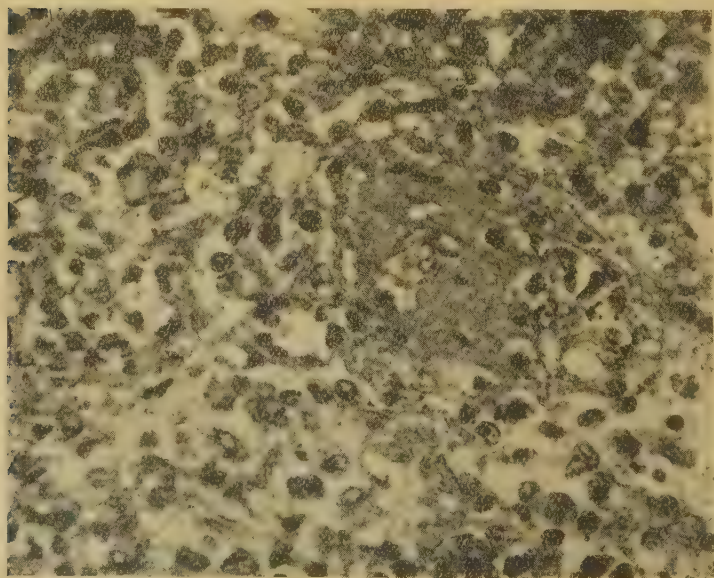
On doit enfin noter l'existence d'hémorragies sous forme de nappes sanguines homogènes disséminées en de nombreux points de la préparation ; il s'agit là d'un processus récent en l'absence de tous signes de transformation hémoglobinique locale.

En conclusion aplasie totale de la pulpe blanche ; hyperplasie réticulo-histocytaire modérée au niveau des cordons de Billroth, vastes nappes hémorragiques dissé-

minées dans le parenchyme splénique (coupes interprétées par M. Gastaud H., Payan et M^{lle} M. Bouvier), laboratoires du Professeur Cornil Doyen).

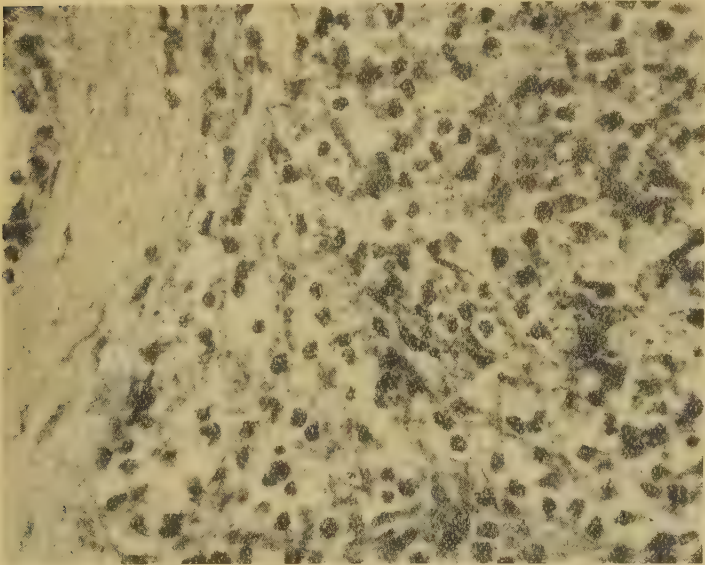
Exceptions faites de la présence de macrophages et de l'absence de polynucléaires ainsi que d'éléments de la série myeloïde et érythroblastique, ces dernières données concordent à peu près en tous points avec les travaux français précédents et ne font que confirmer ces derniers (les auteurs canadiens ont d'ailleurs eux aussi abouti à ces mêmes conclusions).

Il semble donc possible à l'heure actuelle d'affirmer qu'il s'agit, dans la plupart des cas de splénomégalies neutropéniques, de lésions de reticulo-fibrose remaniée de lésions myeloïdes ; notion que vient corroborer l'étude du splénogramme, ce dernier examen permettant de



Congestion Vasculaire accentuée

constater la non altération des granulocytes qui ne présentent aucune réaction de dégénérescence. Assez jeunes, ces granulocytes sont à rapprocher des métamyelocytes et myelocytes formés dans la rate et qui représentent cette réaction myeloïde déjà signalée. Lésions qui ne peuvent donc pas être considérées comme spécifiques. D'ailleurs la réaction myeloïde dans une rate chroniquement malade semble un fait assez banal pour qu'il ne suffise pas à déterminer une maladie particulière. Ici la réaction myeloïde s'explique : dans un syndrome agranulocytaire chronique, la rate réagit par métaplasie myelocytaire pour compenser la neutropénie sanguine ; ainsi s'expliquent encore les différences ou la banalité des lésions rencontrées dans les splénomégalies neutropéniques suivant les divers cas envisagés.



Épaississement discret de la capsule trouées de sclérose dissociant l'organe. Disparition des corpuscules de Malpéghi. Congestion vasculaire marquée.

ETIOLOGIE

L'étiologie des splénomégalias neutropéniques est le plus souvent impossible à déterminer comme le prouvent les cas observés par Wiseman et Doan d'une part, par Poumailloux de l'autre ; pour ces auteurs l'affection est « essentielle » ou « primitive ». Dans quelques observations étrangères et françaises on retrouve bien quelques troubles entérocolitiques avec colibacillose, mais ce serait par trop s'écarter du rigorisme scientifique que d'accorder à ces accidents si banaux, si fréquents, un rôle étiologique aussi important. Dans ce domaine, à l'heure actuelle, seules les hypothèses sont de mise ; ainsi a-t-on pu incriminer avec quelque raison, soit la congénitalité dans certains cas, soit encore dans d'autres circonstances des accidents infectieux ou des parasitoses. C'est ainsi que le traitement par la quinacrine a permis d'obtenir une amélioration considérable chez un ancien paludéen dont voici d'ailleurs l'observation.

Observation (J. MALLARMÉ).

Monsieur R. P. présente en octobre 1945, une angine fusospirillaire et l'on constate à ce moment une anémie avec leuconeutropénie notable. Grâce aux nucléotides de Pentose et aux transfusions, son état s'améliore. Mais il reste fatigué et fait à tout instant des accidents bucco-pharyngés. Le 19 octobre on constate la présence d'une grosse rate palpable, dure, régulière, non douloureuse et une numération donne :

Globules rouges	4.200.000
Globules blancs	6.500
Polynucléaires neutrophiles	12 %
Polynucléaires eosinophiles	1,5
Lymphocytes	80 %
Monocytes	5 %
Polynucléaires (chiffre absolu)	975

Le myelogramme témoigne d'une moelle pauvre, mais sans élément anormal. En apprenant que le malade a contracté autrefois le paludisme on ne trouve pas, malgré les recherches, d'hématozoaires dans le sang, mais la réaction de Henry est fortement positive à 60 %.

Aussi institue-t-on un traitement d'épreuve à la Quinacrine, traitement qui entraîne une amélioration notable. Le 23 janvier 1946, le malade est en bon état général, la rate diminue de moitié, la formule sanguine est réparée.

Dans le plus grand nombre de cas cependant, l'affection est cryptogénétique. Aussi devant cette carence étiologique en a-t-on fait un syndrome dit « essentiel ». Il n'est peut-être pas trop présumé de penser qu'à la lumière de prochaines et nouvelles études, il sera peut-être possible de rapporter la maladie à sa cause infectieuse toxique encore mystérieuse.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Les moyens thérapeutiques utilisés avec succès dans les splénomégalias neutropéniques, radiothérapie, splénectomie, traitements médicaux, selon les cas, démontrent incontestablement qu'il faut agir sur la rate si l'on veut obtenir la guérison clinique ou tout au moins l'amélioration du syndrome hématologique. Il est aussi prouvé que la splénomégalie ne répond pas à une maladie définie, mais bien plutôt à un mécanisme physio-pathologique appartenant à plusieurs causes. Pour renforcer cette idée de mécanisme, il faut remarquer que la splénomégalie neutropénique est assez souvent associée à une anémie ou une thrombopénie hémorragique, une même poussée se trouvant marquée à la fois d'anémie, de thrombopénie et de neutropénie, soit encore que successivement ou alternativement les poussées se fassent sur tel ou tel mode. D'ailleurs, pour les Américains, la splénomégalie neutropénique est à ranger à côté des splénomégalias thrombopéniques ou hémolytiques.

En France, d'après Mallarmé, la splénomégalie neutropénique serait le troisième aspect d'une affection dont on connaissait déjà les deux autres, l'anémie splénique et la splénomégalie thrombopénique, toutes deux aussi curables par splénectomie.

De plus, qu'il s'agisse de globules blancs, de globules rouges ou des plaquettes, la rate jouerait un rôle antagoniste vis-à-vis de ces éléments formés par la moelle rouge, et ceci par un mécanisme qui paraît assez semblable pour ces trois éléments.

Pour pénétrer la nature intime de ce mécanisme, deux théories ont été proposées. L'une invoque le rôle lytique de la rate qui détruirait exagérément les éléments sanguins formés et circulant dans le sang. L'autre met en jeu le rôle inhibiteur de cette rate, celle-ci s'opposant à la formation de cellules sanguines dans la moelle, à distance.

La théorie du rôle lytique de la rate est la plus ancienne et celle adoptée par la majorité des auteurs américains qui en donnent pour preuve :

1° La chasse des granulocytes dans le sang par l'épreuve de la splénocontraction à l'adrénaline.

2° L'aspect anatomique de ces rates aux sinus dilatés bourrés de granulocytes dégénérés et de macrophages.

3° L'aspect normal de la moelle, parfois même hyperplasique, véritable réaction compensatrice vis-à-vis de la destruction exagérée des granulocytes.

4° L'irruption des polynucléaires dans le sang après splénectomie.

A cette théorie s'oppose celle adoptée par les auteurs français, du rôle inhibiteur de la rate vis-à-vis de la formation des cellules de la moelle. La rate règle à distance la formation des éléments médullaires, leur élaboration et leur développement qu'elle retarde, leur sortie

de la moelle et leur mise en circulation qu'elle bloque. C'est là, l'action anti-diabatique (Abrami), le principe de l'antagonisme rate-moelle. Théorie connue depuis les travaux physiologiques de Weill et Chevallier, prise par Moore et Stewart pour expliquer un cas de splénomégalie neutropénique et de laquelle se réclament les auteurs parisiens qui en donnent en sa faveur les arguments suivants :

1° L'examen de ces rates pathologiques n'a montré ni sinus dilatés, ni macrophagie. Les granulocytes encombrant la rate ne sont pas des granulocytes lysés, mais des polynucléaires dus à la métaplasie des cordons de Billroth. Ils sont jeunes et intacts.

2° Les myelogrammes souvent normaux sont parfois hypoplasiques (pauvreté des myelocytes et leur faible multiplication correspondant à l'aspect hypoplasique des moelles en hypogranulocytose). Parfois hyperplasiques (abondants myelocytes, mais pas de granulocytes à maturation totale, l'aspect rappelant alors celui de l'agranulocytose aiguë de Schultz). Il semble donc bien que, hyper ou hypoplasique, l'aspect de la moelle démontre cette action freinatrice, freinage dans le développement des myelocytes ou blocage des sortie des granulocytes adultes.

3° Enfin l'irruption rapide de polynucléaires dans le sang, après splénectomie.

Notre observation vient confirmer cette explication physio-pathologique séduisante. Après splénocontraction à l'adrénaline on n'a pas observé de chasse de granulocytes dans le sang. Par contre la splénectomie en libérant la moelle de la rate antagoniste a, dès les premières heures, amélioré le syndrome hématologique.

De même dans le cas signalé par Goinard et Tardieu la guérison obtenue par splénectomie avec irruption dans le sang d'éléments d'origine médullaire montre bien comme le soutient Mallarmé qu'il s'agit, plutôt que d'une

maladie vraie, d'un syndrome physio-pathologique à classer non plus dans le cadre des syndromes agranulocytaires tels que maladie de Schultz, neutropénie splénique primitive de Wiseman et Doan, neutropénie toxi-infectieuse, mais plutôt dans le cadre des splénomégalies à syndrome hématique ; syndrome physio-pathologique dont le mécanisme essentiel est sans doute anti-diabatique.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La splénomégalie neutropénique étant une affection exceptionnelle, le diagnostic doit en être rigoureusement posé ; diagnostic difficile, prêtant facilement à l'erreur et dont nous nous contenterons d'esquisser ici une étude trop rapide pour ne pas être incomplète.

Ce sont surtout les leucoses qui peuvent prêter à confusion, en particulier dans leur forme de début. Telle la leucémie myeloïde par exemple de l'adulte, au début ou dans sa forme larvée aleucémique. Mais dans ce cas l'aspect du splénogramme et du myelogramme est nettement myelocytaire, l'évolution ultérieure vient confirmer la nature leucémique de l'affection. De même la leucémie lymphoïde dans sa forme splénomégalique où le sang est leucopénique à formule lymphocytaire prédominante représente une autre cause d'erreur importante. Le myelogramme est alors de type lymphoïde et c'est par l'évolution ultérieure que le diagnostic peut être confirmé. Notons ici que l'on peut retrouver dans les cas de splénomégalie neutropénique une importante hypertrophie ganglionnaire. D'autre part une étroite parenté se crée entre les deux affections par le fait que certaines rates neutropéniques fondent à la radiothérapie comme les rates leucémiques.

Mais c'est surtout la leucose aiguë au début qui pose un important problème diagnostique. A cette période initiale en effet, la leucose se présente souvent sous une forme anormale monosymptomatique telle que la forme splénique par exemple. L'évolution en est aussi lente et les rémissions possibles. Le myelogramme, l'hémo-gramme et le splénogramme apportent la solution du problème car ils témoignent tous trois d'une leucoblastose systématique.

Les érythroblastoses peuvent elles aussi revêtir au début cette allure splénomégalyque et neutropénique ; mais elles évoluent rapidement ensuite sous la forme classique.

C'est encore avec les anémies spléniques qu'il importe de différencier l'affection. Aussi retrouve-t-on ici comme dans l'anémie hémolytique un allongement passager et discret de l'hémolyse mais l'absence d'ictère, la pauvreté des signes hépatiques plaident en faveur de la neutropénie splénique. De même la splénomégaly thrombophlébitique est à reconnaître, non sous sa forme aiguë à triade caractéristique : fièvre, hémorragie, ascite, mais sous sa forme de splénomégaly fibreuse associée à une phlébite du système porte. Les hémorragies digestives répétées et abondantes, la thrombocytose souvent élevée, permettent de la différencier nettement.

Quant à la maladie de Banti, les formules sanguines pratiquées au cours de ce syndrome offrent souvent un aspect d'anémie, de leucopénie et de granulopénie. Mais les hémorragies sont fréquentes, le foie est congestif, l'évolution se fait rapidement vers l'apparition d'une cirrhose hépatique. De plus, la radiothérapie est inefficace et même dangereuse. Pour ces mêmes raisons on élimine aussi l'idée de toute spléno-pathie cirrhogène. Citons encore pour mémoire le syndrome de Felty, avec arthrites et adénopathies, et les splénomégaly fibro-congestives hémorragiques, ces dernières affections s'accompagnant elles aussi de neutropénies spléniques.

Le syndrome d'anémie pernicieuse pure est à rejeter car dans les cas de splénomégaly neutropénique le volume de la rate est d'une part considérable et d'autre part on ne peut mettre en évidence ni mégalo-blastes, ni mégalo-cytes hyperchromes.

Deux autres syndromes pourraient encore prêter parfois à confusion ; ce sont la splénomégaly hémolytique type Rederer et le syndrome de Marchiafava-Micheli avec

anémie hémolytique accompagnée d'un ictère chronique caractéristique, hémoglobinurie nocturne et matinale augmentant au repos et diminuant dans la journée et à la marche et hémosidérinurie permanente. Nous ne ferons aussi que citer pour mémoire la xanthomatose à type Niemann-Pick infantile ou de Schuller-Christan, les tumeurs angiomateuses typiques, les tumeurs malignes, les sarcomes angioblastiques ou réticulo-sarcomes et le lymphocytome, affection fréquente mais dont la ponction splénique, révélant des cellules de type leucoblastique, facilite le diagnostic.

Il faut de plus éliminer les rates infectieuses, celles par exemple que l'on rencontre au cours de la mélitococcie à l'allure clinique bien caractéristique, le paludisme, la tuberculose de la rate, à type anémie splénique, mais là, la ponction splénique retire un liquide caséux, la syphilis de la rate (épreuve thérapeutique, réaction biologique), les parasitoses spléniques à trematodes, à distomes, à échinococose, le kala-azar où les ponctions splénique et sternale mettent en évidence des corpuscules de Leishmann. Ces diverses maladies s'accompagnent en effet fréquemment de neutropénie et de splénomégalie. D'après Mallarmé, ce fait serait parfaitement logique, la neutropénie dépendant de la splénomégalie, neutropénie relevant d'un mécanisme anti-diabatique freinateur de la moelle plutôt que lytique destructeur des granulocytes du sang.

Cette neutropénie-splénique est enfin à rapprocher de l'agranulocytose type Schultz, dont nous pensons que le meilleur diagnostic différentiel est d'en rappeler brièvement le tableau clinique. Maladie très rare dans sa forme classique, elle se présente le plus souvent sous la forme anémique ou hémorragique. Cliniquement elle se caractérise par des angines ulcéro-nécrotiques brusques, à fausses membranes sphacéliques, des ulcérations intestinales, des liaisons cutanées, sous forme de bulles escar-

rifiantes ou de petits nodules inflammatoires, torpides, sans suppuration. L'état général est altéré, la fièvre oscillante et élevée, témoins d'une surinfection à germes multiples aérobies et anaérobies.

L'hémogramme montre une raréfaction des polynucléaires neutrophiles, qui dans certains cas ont même complètement disparu. Le myelogramme montre une moelle d'aspect « désertique » : de loin en loin un myelocyte, un polynucléaire altéré, un normoblaste, quelques hystiocytes ou plasmocytes altérés. Plus rarement cette moelle peut être à peu près normale. D'après Bohr, elle pourrait d'ailleurs revêtir trois aspects schématiques : 1° un aspect myelo et métamyelocytaire assez souvent réversible ; 2° un aspect promyelo et myelocytaire de pronostic beaucoup plus réservé ; 3° un aspect réticulaire de pronostic presque toujours mortel.

A côté des syndromes agranulocytaires il convient de réserver une place à la neutropénie familiale de Ganss-lënn, affection curieuse ou mieux anomalie familiale et héréditaire sans aucun trouble clinique, et qui paraît se transmettre sur le mode dominant ; anomalie découverte fortuitement en général et dont les signes hématologiques sont en résumé les suivants : la leucopénie en est la manifestation la plus frappante, oscillante entre 3.500 et 2.500, permanente, modérée. La neutropénie en est d'autre part le stigmate essentiel : le taux des polynucléaires neutrophiles est compris entre 35 et 50 %. Leur nombre absolu atteint 2.000 à 2.500 par mmc. mais ne descend jamais au-dessous de 700 par mmc. Ils ne présentent aucune modification morphologique, la formule d'Arneth n'est pas déviée vers la gauche. Les eosinophiles sont en nombre normal, les lymphocytes voient leur pourcentage augmenté, mais leur nombre absolu est variable, normal, abaissé quelquefois, plus rarement augmenté. D'ailleurs lymphocytose ou lymphopénie s'observent indifféremment dans une même famille. Les monocytes sont normaux ou augmentés en pourcentage, les globules rouges

sont normaux ; Gansslen signale cependant une légère anisocytose et poïkylocytose, les plaquettes sanguines sont environ de 280.000. Il n'existe aucun signe clinique, ni gros foie, ni grosse rate, ni ganglions ; pas de prédisposition aux infections, en particulier aux angines.

Neutropénie familiale à classer du point de vue nosologique à côté de la neutrosplénie (mais dans ce dernier cas l'affection est chronique, mais acquise, la rate constamment augmentée de volume, la neutropénie plus profonde, oscillante et cédant à la splénectomie). Et d'autre part, à côté de l'agranulocytose chronique ou à rechute, caractérisés par des accès d'agranulocytose analogues à ceux de la maladie de Werner-Schultz avec persistance d'un état neutropénique léger dans les périodes intermédiaires et évoluant pendant des années.

Affection à rapprocher encore d'autres syndromes sanguins familiaux, la neutropénie familiale serait en effet une myelose hypoplasique partielle portant électivement sur les granulocytes ; mais il est aussi d'autres myeloses hypoplasiques familiales, telle que la maladie de Fanconi par exemple caractérisée par une myelose aplasique globale accompagnée de pigmentation, de troubles endocriniens, d'atrophie testiculaire, syndrome dont la neutropénie familiale pourrait représenter une forme incomplète et dissociée ; neutropénie familiale à rapprocher de même de certaines hémogénies héréditaires à l'origine desquelles on a incriminé une thrombopénie, elle-même en rapport avec une déficience mégacaryocytaire.

Le diagnostic de splénomégalie neutropénique est donc délicat, sujet à l'erreur ; mais il doit s'efforcer d'être sur et précoce, entraînant ainsi des sanctions thérapeutiques qui permettront d'agir dans les meilleures conditions d'efficacité.

THERAPEUTIQUE

Les divers résultats thérapeutiques confirment cette diversité d'aspects de la splénomégalie neutropénique. La thérapeutique de choix admise à l'heure actuelle par la majorité paraît être la splénectomie. Les succès de l'école américaine, la réussite parfaite dans un cas d'Abrami, les heureux résultats observés par Hopp et Mallarmé à la suite de cette intervention, sont en effet démonstratifs. Basée sur une élégante conception physio-pathologique, la valeur thérapeutique de cette splénectomie est mise en relief par les examens sanguins pratiqués au lendemain de l'intervention. D'une manière générale le chiffre des polynucléaires augmente dans le sang, les neutrophiles y font brusquement éruption ou augmentent de manière lente et progressive. Parfois, il est donné d'assister à une véritable crise leucocytaire adulte à 20 ou 30.000, mais temporaire et qui baisse par la suite. Le plus souvent, il reste une légère hypogranulocytose ; en même temps disparaissent du sang les formes jeunes : métamyelocytes, myelocytes, polynucléaires en batonnets. La formule d'Arneth revient à la normale. L'anémie se répare, le taux des plaquettes remonte progressivement. Par la suite la température baisse, l'asthénie diminue, le malade reprend du poids et cette amélioration rapide paraît durable.

La splénectomie n'a malheureusement pas toujours ces heureux effets. Notre observation n'en apporte, hélas, qu'une preuve de plus. Splénectomie qui dans ce cas, il est vrai, fut pratiquée en période tardive, trop tardive. L'évolution eut été probablement toute autre si la malade avait accepté tout au début, l'intervention qu'on lui proposait, et cependant à la suite de cette splénectomie l'anémie globulaire commençait à se réparer, le taux des granulocytes avait fortement remonté dans le sang ; les meilleurs espoirs de réussite étaient donc permis. Mais une

septicémie terminale devait rapidement emporter cette malade, privée, comme nous l'avons déjà dit, d'une importante partie de ses moyens de défense. Intervention donc trop tardive, aux résultats désastreux et qui pourtant restait le seul moyen thérapeutique puisque la radiothérapie entreprise précédemment à la suite du refus de l'opération se montra inutile et même dangereuse ; c'est à partir de ce moment en effet, que les premiers accidents sérieux se déclarèrent. Or, la radiothérapie avait pourtant donné d'excellents résultats dans le cas de la malade traitée en 1944. Quelques séances prudentes et espacées avaient suffi à amener la guérison tout au moins en apparence. De même Hepp à Paris en avait signalé l'excellente influence dans l'un des cas qu'il a traité. Sous l'action de cette radiothérapie, dans les cas heureux, la rate diminue progressivement de volume. Le chiffre des leucocytes, en particulier des polynucléaires, subit une ascension progressive, inversement proportionnelle au volume de la rate, l'état général s'améliore, globules rouges et globules blancs augmentent régulièrement pour atteindre enfin la normale ou l'avoisiner. La rate fond progressivement et les granulocytes se rétablissent à leur taux normal.

Il est intéressant, de rappeler par ailleurs le cas de ce jeune homme, ancien paludéen, traité avec succès par la quinacrine. Sous l'influence de la médication anti-paludique, la rate diminuait de moitié, tandis que le taux des polynucléaires augmentait du double.

On se trouve donc en présence à l'heure actuelle d'un problème thérapeutique beaucoup plus complexe, car les diverses méthodes proposées ont eu leur part de réussite et d'insuccès. Le choix en sera parfois difficile, adapté autant que faire se peut à chaque cas particulier. Evidemment, si l'étiologie infectieuse paludéenne ou autre, peut être reconnue, le simple traitement médical garde tous ses droits. Mais dans les splénomégalias neutropéniques « essentielles » splénectomie et radiothérapie s'op-

posent. La splénectomie paraît être ici le traitement majeur à condition d'être précoce et pratiquée sur un sujet en état général relativement bon, pouvant encore résister plus ou moins bien aux infections. Les auteurs parisiens proposent de tenter primitivement la radiothérapie et de ne procéder qu'ultérieurement à l'intervention. Les résultats de notre observation ne nous permettent point d'adopter ce point de vue. Bien au contraire nous estimons qu'un diagnostic certain de splénomégalie neutropénique doit avoir pour conséquence de proposer au malade une intervention immédiate.

Cependant cette splénectomie, malgré une technique sûre et bien réglée, n'est pas exempte d'aléas. Si le malade la refuse on est alors en droit, et c'est même un devoir, vu certains résultats précédents, d'entreprendre la radiothérapie sous réserves d'un contrôle hématologique strict au lendemain de chaque séance.

Quelle que soit la méthode adoptée, il est indispensable de la compléter par les diverses médications adjuvantes, transfusions, extraits hépatiques, extraits spléniques, vitamines C et P et même la vitamine B 1 intra-veineuse qui récemment a amené la guérison clinique et hématologique de trois cas d'agranulocytose et serait peut être utilisée ici avec succès.

CONCLUSIONS

La spénomégalie neutropénique est une affection très rare dont les observations aussi bien en France qu'en Amérique sont en très petit nombre (8 en Amérique, 9 en France environ).

Affection caractérisée par une splénomégalie chronique accompagnée d'une neutropénie sanguine, elle évolue par poussées qui s'accompagnent alors d'asthénie, de fièvre et parfois d'accident bucco-pharyngés rappelant ceux de l'agranulocytose. Mais cette affection se présente aussi sous de nombreuses formes cliniques, telles ces deux malades traitées dans le service de M. le Professeur Piéri, l'une en 1945, l'autre en 1949 ainsi que les cas des auteurs parisiens et algériens.

En effet si les deux cas que nous présentons avaient une énorme splénomégalie et une granulopénie, il y a par contre de nombreuses différences et notamment le mode de traitement qui, efficace dans le premier cas, se révèle inactif et même dangereux dans le second.

Cependant ces deux observations, confrontées avec celles des auteurs français et américains, semblent d'ailleurs démontrer qu'il s'agit plutôt d'un syndrome, car l'affection n'a pas toujours la même individualité. Syndrome à isoler d'autre part du cadre des agranulocytoses dans lequel on a dû souvent le classer jusqu'à ces dernières années. L'observation récente de 1949, de M. le Professeur Piéri rentre, en outre, beaucoup plus dans le cas de splénomégalies que celui des neutropénies.

D'étiologie encore obscure sinon inconnue, il n'est peut-être pas trop présumé de penser que les études d'avenir permettront de rattacher ce syndrome à sa cause infectieuse ou toxique encore mystérieuse.

Du point de vue physio-pathologique deux conceptions s'opposent. L'une, la plus ancienne et adoptée par la majorité des auteurs américains, invoque le rôle lytique de la rate. L'autre met en jeu le rôle inhibiteur, anti-diabatique de la rate vis-à-vis de la formation des cellules de la moelle et de leur passage dans le sang. C'est la théorie de l'antagonisme rate-moelle, théorie séduisante adoptée par les auteurs français et que les examens anatomo-pathologiques et les résultats thérapeutiques du dernier cas observé ne font que confirmer. Il est d'ailleurs à remarquer qu'il existe de nombreuses différences du point de vue anatomo-pathologique entre les études américaines et françaises et ce sont les résultats de ces dernières que notre observation paraît confirmer.

Donc syndrome physio-pathologique plutôt que maladie autonome, d'étiologie encore obscure, où seules les hypothèses sont de mise, la splénomégalie neutropénique est une affection difficile à classer du point de vue nosologique et encore plus difficile à diagnostiquer du point de vue clinique. Diagnostic qui doit être rigoureusement posé, car, maladie exceptionnelle, elle peut prêter à confusion avec des affections très voisines, telles que les leucoses par exemple.

Enfin dans ces cas bien définis, si le traitement actuel, admis par la majorité, paraît être la splénectomie, on se doit cependant d'émettre quelques réserves : témoin le cas observé en 1945 qui a pu être traité avec succès par radiothérapie, mais aussi témoin cet insuccès de la splénectomie, il est vrai tardive, dans un deuxième cas, splénectomie qui bien qu'ayant amélioré le syndrome hémalogique dans les heures suivantes, n'a pas permis de sauver cette pauvre malade.

En conclusion, on pense que les observations d'avenir permettront de préciser encore plus les limites de l'affection et faciliteront ainsi le problème d'un diagnostic sûr et précoce. Conséquence immédiate de ce diagnostic,

la splénectomie précoce, chez un malade bien souvent encore floride, basée sur une conception physio-pathologique qui semble réelle, permettra d'obtenir des guérisons rapides et définitives.

Vu et approuvé :

Lu : *Le Président de Thèse,*

Le Doyen : L. CORNIL

PIERI

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur à Aix.

L. BLACHE

•

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI, DE GAUDART D'ALLAINES ET DUGAS. — Du Mécanisme de l'anémie au cours des anémies spléniques de l'adulte. Splénomégalias hémolytiques et splénomégalias myelopéniques - *Le Sang* - 1944 - 4.
- ABRAMI ET FRUMUSAN. — Pan-myelophthisie guérie par splénectomie - *Le Doc. Médical* - Février 1937.
- AUGER JOBIN LAROCHELLE. — Sabacute neutropenia Treated by Splenectomy. - *Canad M. A. J.* Oct. 1945 - 53.
- FELTY A. B. — Chronic Arthritis in adults associated with splénomégaly and leucopénia - *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1924 - 35.
- GOINART ET TARDIEU. — Premier cas nord-africain de splénectomie pour splénomégalie neutropénique - *Soc. Chir. d'Alger*, 4 Juin 1948.
- HEPP J. - MALLARMÉ J. — Splénomégalie neutropénique. Guérison de la neutropénie par splénectomie - *Mém. de l'Acad. de Chir. Sçs* du 19 Juin 1946 - N° 20-21.
- JOBIN LA ROCHELLE AUGER. — Neutropénie d'origine splénique. *Laval - Méd.* Déc. 1945 - N° 10.
- KINSBY H. I. - BINGHAM J. L. — La neutropénie splénique primitive - *The Canad. M.A.* 3 Sept. 1946 - 55.
- LANGSTON M. - WHITE C. A. - ASHLEY J. D. — Jr. Splénic neutropénia : report of case with splénectomy - *Ann. Int. Méd.* Oct. 1945 - 23.
- MALLARMÉ - HEPP - BENOIT. — Les splénomégalias neutropéniques syndromes agranulocytaires d'origine splénique - *La Sem. des Hop.* 21 Fév., 1946.
- MOORE C. V. ET BIERBAUM O. S. — Chronic neutropénia treated by splénectomy - *Intern. Clin.* 1939.

- MUETHER R. C. - MOORE L. T. - STEWART ET BRAUN. — Chronic granulocypenia caused by excessive splenic lysis of granulocytes - J. A. M. A. 1941.
- PIERI ET BENOIT. — Splénomégalie volumineuse avec anémie traitée avec succès par radiothérapie - Mars. Mod. 15 Juin 1946 - 6.
- POUMAILLOUX. — La neutropénie splénique primitive. Paris Méd. 25 Mai 1946 - 21.
- ROGERS M. H. ET HALL B. E. — Primary splenic neutropénia - Arch. Int. Méd. Mars 1945 - 75.
- SALZER M. - RANSCHOFF J. L. - BLATTH. — Primary splenic neutropénia - Ann. Int. Méd. Féb. 1945 - 22.
- SELANDER P. — Leucopénie grave avec splénomégalie - Ann. Ped. Bâle - 6 Juin 1944 - 162 - 6.
- WISEMAN B. K. ET DOAN C. A. — A Newly recognized Granulopenic - Syndrome caused by excessive splenic leucolysis and success - Fully tread - Ted by splenectomy - Pro. Amer. Soc. Clinic Investigation, 1939 - 18.
- WISEMAN B. K. ET DOAN C. A. — Primaric splenic neutropenia : A newly recognized close related to congenital hemolytic icterus essentiel thrombocitopenic purpura - Ann of Med - 1942 - 16.
- BOUSSER ET NEDEY. — La neutropénie familiale - Sem. des Hôp. de Paris - 30 Septembre 1948 - 73.
- GANSSLEN. — Leucopénie familiale constitutionnelle - Klin Woch - T. 20 - N° 37 - 1941.
- TH. DOXIADES. — Les agranulocytoses chroniques à symptomatologie pauvre. - Klin Woch - 5 Mars 1942.
- MALLARMÉ J. - HEPP J. - BENOIT M. — Les splénomégalies neutropéniques - Résultats thérapeutiques - Interprétation nosologique - Le sang, 1947 - 3.
- MARCHAL G. — Les neutropénies malignes - Presse Méd. 25 Mai 1949.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

TABLE DES MATIERES

	<i>Pages</i>
PERSONNEL ENSEIGNANT	10
HISTORIQUE	11
OBSERVATIONS	13-34
ETUDE CLINIQUE	35-41
L'EVOLUTION	42
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	43-47
ETIOLOGIE	48
PHYSIO-PATHOLOGIE	49-52
DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	53-57
THÉRAPEUTIQUE	58-60
CONCLUSIONS	61-63
BIBLIOGRAPHIE	64-65
SERMENT	66

